

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-220357
(P2001-220357A)

(43)公開日 平成13年8月14日(2001.8.14)

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード [*] (参考) |
|-----------------------------|-------|---------------|-------------------------|
| A 6 1 K 45/06 | | A 6 1 K 45/06 | |
| 31/5575 | | 31/5575 | |
| A 6 1 P 19/10 | | A 6 1 P 19/10 | |
| 43/00 | 1 1 2 | 43/00 | 1 1 2 |
| 審査請求 有 請求項の数16 O L (全 23 頁) | | | |

(21)出願番号 特願2001-30760(P2001-30760)
(22)出願日 平成13年2月7日(2001.2.7)
(31)優先権主張番号 60/180635
(32)優先日 平成12年2月7日(2000.2.7)
(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(72)発明者 キンバリー オキーフ キャメロン
アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
グロトン市 イースタン・ポイント・ロ
ード (番地なし) ファイザー・グロー
バル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内
(74)代理人 100092783
弁理士 小林 浩

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 EP2/EP4レセプター選択アゴニストによる骨粗鬆症の治療

(57)【要約】

本発明は、骨喪失を防止するか、骨量を回復するか又は増大させ、そして骨治癒を高めるのに有用なプロスタグランジンアゴニストを含んでいる方法及び製薬組成物に向けられており、これらには、脊椎動物、そして特にヒトを含む哺乳動物において低骨量を示している状態、例えば骨粗鬆症及び／又は骨欠損の治療が含まれる。本発明は詳細には、EP₂レセプター選択アゴニストとEP₄レセプター選択アゴニストの組合せ物を含んでいる方法及び製薬組成物並びにEP₂レセプターとEP₄レセプターの両方のアゴニストである作用剤を含んでいる方法及び製薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を含んでいる製薬組成物。

【請求項2】 製薬的に許容可能な媒体、担体又は希釈剤を追加的に含んでいる請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項3】 哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法であって、この方法は上記哺乳動物に請求項1に記載の製薬組成物を投与することを含んでいる。

【請求項4】 上記組成物が全身的に投与される請求項3に記載の方法。

【請求項5】 上記組成物が局所的に投与される請求項3に記載の方法。

【請求項6】 上記状態が骨粗鬆症である請求項3に記載の方法。

【請求項7】 哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法であって、この方法は上記哺乳動物に EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することを含んでいる。

【請求項8】 上記 EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び上記 EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩が別々に投与される請求項7に記載の方法。

【請求項9】 上記 EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び上記 EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩と一緒に投与される請求項7に記載の方法。

【請求項10】 上記 EP_2 レセプター選択アゴニスト及び／又は上記 EP_4 レセプター選択アゴニストが全身的に投与される請求項7に記載の方法。

【請求項11】 上記状態が骨粗鬆症である請求項7に記載の方法。

【請求項12】 哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法であって、この方法は上記哺乳動物に有効量の EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニスト、

そのプロドラッグ又は前記アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することを含んでいる。

【請求項13】 上記 EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニストが全身的に投与される請求項12に記載の方法。

【請求項14】 上記 EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニストが局所的に投与される請求項12に記載の方法。

【請求項15】 上記状態が骨粗鬆症である請求項12に記載の方法。

【請求項16】 a) EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び製薬的に許容可能な担体、媒体又は希釈剤を含んでいる第1の単位投与形態；

b) EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び製薬的に許容可能な担体、媒体又は希釈剤を含んでいる第2の単位投与形態；並びに

c) 容器、を含んでいるキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】 発明の背景

本発明は、脊椎動物、そして特にヒトを含む哺乳動物において低骨量及び／又は骨欠損を示している状態の治療を含む骨喪失を防止するか、骨量を回復させるか又は増大させ、そして骨治癒を高めるために有用なプロスタグランジンアゴニストを含んでいる方法及び製薬組成物に関する。本発明は詳細には、 EP_2 レセプター選択アゴニスト及び EP_4 レセプター選択アゴニストを含んでいる方法及び製薬組成物並びに EP_2 レセプター選択性であり且つ EP_4 レセプター選択性である作用剤を含んでいる方法及び製薬組成物に関する。

【0002】 骨粗鬆症は、骨量が少なくそして骨組織が劣化しており、その結果骨破壊や骨折し易さが高まることを特徴とする全身的骨格疾患である。米国では、この状態は2千5百万人以上に影響を与え、そして1年に500,000件の背骨、250,000件の腰部及び240,000件の手首骨折を含めて、毎年130万件以上の骨折を引き起こしている。腰部骨折は骨粗鬆症の最も重篤な結果であり、患者の5〜20%が1年以内に死亡し、そして生存者の50%以上が不能状態になっている。

【0003】 高齢者は骨粗鬆症の危険性が最も高く、そしてそれ故この問題は人口の高齢化と共に顕著に高まると予想される。世界的な骨折の発生率は次の60年間で3倍に高まると予測されており、そして1つの研究では2050年には世界中で450万件の腰部骨折が存在す

るであろうと推定されている。

【0004】女性より男性より骨粗鬆症の危険性がより大きい。女性は閉経後5年間に急激な骨喪失の加速を経験する。この危険性を増大させる他の因子には喫煙、アルコール乱用、座位生活スタイル及びカルシウム低摂取が含まれる。

【0005】

【従来の技術】骨粗鬆症を治療するためには現在2つの主要なタイプの医薬品療法が存在する。第1のタイプは骨組織の吸収を低下させるために吸収抑制化合物を使用するものである。

【0006】エストロゲンは吸収抑制剤の1例である。エストロゲンは骨折を減少させることが知られている。更に、ブラック (Black) 等はヨーロッパ特許0605193A1でエストロゲンが、特に経口摂取したとき、LDLの血漿値を下げ、そして有益な高密度リポタンパク質 (HDL) の血漿値を上げることが報告している。しかしながら、エストロゲンは確立された骨粗鬆症骨格では骨を元の若い成人値に戻すことはできなかった。更に、長期エストロゲン療法は子宮癌、子宮内膜癌、そして多分乳癌の危険性の増大を含む多様な疾患に関与しており、そのため多数の女性がこの治療法の回避を余儀なくされている。エストロゲン療法に関連したこれらの非常に望ましくない影響によって、血清LDLに対しては望ましい効果を有しているが望ましくない影響は引き起こさない骨粗鬆症の代替療法を開発する必要性が支持されている。

【0007】骨粗鬆症を治療するための医薬品療法の第2のタイプは、骨形成を促進しそして骨量を増加させるタンパク同化作用剤を使用するものである。このクラスの作用剤は確立された骨粗鬆症骨格に骨を回復させることが期待される。

【0008】米国特許第4,112,236号は、腎損傷を有する患者を治療するために或る種のインターフェニレン8-アザ-9-ジオキソチア-11,12-セコプロスタグランジンを開示している。

【0009】或る種のプロスタグランジンアゴニストは、英国特許1478281、英国特許1479156及び米国特許第4,175,203号;第4,055,596号;第4,175,203号;第3,987,091号及び第3,991,106号中で、例えば、腎血管拡張剤として有用であることが開示されている。

【0010】米国特許第4,033,996号は、腎血管拡張剤として、血栓形成を防止するために、成長ホルモン放出を誘導するために、そして免疫応答調節剤として有用な或る種の8-アザ-9-ジオキソ (及びジオキソ)-チア-11,12-セコプロスタグランジンを開示している。

【0011】フランス特許第897,566号は、神経病、精神病又は心血管疾患治療用に或る種のアミノ酸誘

導体を開示している。

【0012】米国特許第4,761,430号は脂質低下剤として或る種のアリールベンゼンスルホンアミド化合物を開示している。

【0013】米国特許第4,443,477号は脂質低下剤として或る種のスルホンアミドフェニルカルボン酸を開示している。

【0014】米国特許第3,528,961号は染料として或る種のε-カプロラクタム誘導体を開示している。

【0015】米国特許第3,780,095号は胆汁分泌進剤として或る種のアシル化アニリノカルボン酸を開示している。

【0016】米国特許第4,243,678号は、胃潰瘍の治療で有用性を有するとして、皮脂腺排出インヒビターとして、そして皮膚炎症と戦うために或る種のアシルヒドロカルビルアミノアルカン酸を開示している。

【0017】米国特許第4,386,031号は、抗アレルギー剤、血栓凝固インヒビター、抗炎症剤及び脂質低下剤として或る種のア-ベンゾイル-ω-アニリノアルカンカルボン酸を開示している。

【0018】骨粗鬆症に加えて、概ね2千万~2千5百万人の女性及び益々数が増加している男性は、骨量減少の結果として検出可能な脊椎骨折を有しており、米国だけで1年に更に250,000件の腰部骨折が報告されている。後者の事例は、骨折後最初の2年以内における12%の死亡率及び30%の割合の患者が養護施設看護を必要としていることに関係している。これはすでに重大であるが、これら骨折の治療が緩慢であるか又は不完全であることによる回復期の経済的及び医療的重大性が全人口の高齢化によって増大するものと予想される。

【0019】

【発明が解決しようとする課題】エストロゲンは付属器骨折治療の質を改善することが示されている (Bolander等、整形外科研究会第38年会 (38th Annual Meeting Orthopedic Research Society)、1992)。それ故、エストロゲン代償療法は骨折修復の治療方法であるように思われよう。しかしながら、エストロゲン療法には、生理再開、乳房痛、子宮癌の危険性増加、乳癌の感覚危険性の増加を含む副作用があり、そしてプロゲステンを併用使用するため、患者がこの療法を順守するのは比較的困難である。更に、男性はエストロゲン治療の使用に抵抗するに思われる。骨折部の衰弱に苦しんでいる患者に有益であって且つ患者の順守を高める治療法に対する需要が存在している。

【0020】多様な骨粗鬆症療法が存在しているが、代替的骨粗鬆症療法に対する当該技術分野での需要と研究が継続して存在している。加えて、骨折治療法に対する需要が存在している。更に、例えば、骨内腫瘍によって引き起こされるか又は生じるような欠損が存在する骨

格領域内への骨の再増殖を促進し得る療法に対する需要も存在している。更に、例えば、骨移植が指示されている骨格領域内への骨の再増殖を促進し得る療法に対する需要も存在している。

【0021】

【課題を解決するための手段】発明の要約

本発明は、 EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を含んでいる製薬組成物に向けられている。このような製薬組成物は製薬的に許容可能な媒体、担体又は希釈剤を追加的に含んでいることが好ましい。

【0022】本発明はまた、哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法にも向けられており、その際これらの方法は上記哺乳動物に上記で記載した製薬組成物を投与することを含んでいる。本発明方法の好ましい実施態様の1つでは、上記組成物は全身的に投与される。本発明方法のもう1つの好ましい実施態様では、上記組成物は局所的に投与される。本発明の組成物、方法及びキットで治療される低骨量を示している状態には骨粗鬆症、骨粗鬆症骨折、骨欠損、小児特発性骨喪失、歯槽骨喪失、下顎骨喪失、骨折、骨切り術、歯周炎に関連した骨喪失及び人工器官内方生成が含まれるが、これらに限定されない。

【0023】本発明はまた、哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法にも向けられており、その際これらの方法は上記哺乳動物に EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することを含んでいる。

【0024】本発明は特に、 EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩が別々にそして任意の順序で投与される方法に向けられている。

【0025】本発明はまた特に、 EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩が

一緒に投与される方法にも向けられている。

【0026】本発明はまた、哺乳動物において低骨量を示している状態を治療する方法にも向けられており、その際これらの方法は上記哺乳動物に有効量の EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することを含んでいる。

【0027】本発明はまた、

a) EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び製薬的に許容可能な担体、媒体又は希釈剤を含んでいる第1の単位投与形態；

b) EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び製薬的に許容可能な担体、媒体又は希釈剤を含んでいる第2の単位投与形態；並びに

c) 容器、を含んでいるキットにも向けられている。

【0028】好ましくは、閉経後の女性及び60歳を超えている男性が治療される。年齢に関係なく、顕著に骨量が低下している、即ち、若人の正常値より下方への標準偏差が1.5より大きい又は1.5であるヒトを治療することも好ましい。

【0029】「続発性骨粗鬆症」を治療する方法も本発明の方法内に含まれる。「続発性骨粗鬆症」には、脊椎動物、例えば、哺乳動物（人間を含む）における糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進誘発性骨粗鬆症、運動抑制誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症及び免疫抑制誘発性骨粗鬆症が含まれる。上記治療法は、「続発性骨粗鬆症」を患っている上記脊椎動物、例えば哺乳動物に「続発性骨粗鬆症」有効治療量の、 EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 / EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を含んでいる製薬組成物を投与することによってか、或いは上記脊椎動物、例えば哺乳動物に「続発性骨粗鬆症」治療有効量の EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することによって達成される。

【0030】本発明のなおもう1つの局面は、脊椎動物、例えば哺乳動物（人間を含む）において骨移植片を強化し、脊椎骨融合を誘導し、長骨延長を高め、顔面再建、上顎再建又は下顎再建後の骨治癒を高める方法に向けられており、その際これらの方法は、顔面再建、上顎再建又は下顎再建を受けたことのある上記脊椎動物、例

例えば哺乳動物に、 EP_2/EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2/EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を含んでいる骨強化量の製薬組成物を投与すること、或いは上記脊椎動物、例えば哺乳動物に EP_4 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_4 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩及び EP_2 レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記 EP_2 レセプター選択アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を投与することを含んでいる。本発明の活性作用剤は、別々に投与されるにしろ一緒に投与されるにしろ、骨再建部位に局所的に適用するか又は全身的に投与することができる。

【0031】好ましい投与量は約0.001~100mg/kg/日の式Iの化合物、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩である。特に好ましい投与量は約0.01~10mg/kg/日の式Iの化合物、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩である。

【0032】句「低骨量を示している状態（単数又は複数）」とは、骨量値が、国連保健機関（World Health Organization）の「骨折危険性の評価及びその閉経後骨粗鬆症スクリーニングに対する適用（Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis）（1994）。国連保健機関研究グループの報告、国連保健機関技術シリーズ843（Report of a World Health Organization Study Group, World Health Organization Technical Series 843）」による基準で特定されている年齢特異的正常値以下である状態を言う。「低骨量を示している状態（単数又は複数）」には原発性及び続発性骨粗鬆症が含まれる。続発性骨粗鬆症には糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進誘発性骨粗鬆症、運動抑制誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症及び免疫抑制誘発性骨粗鬆症が含まれる。歯周病、歯槽骨喪失、骨切り術後及び小児特発性骨喪失も含まれる。句「低骨量を示している状態（単数又は複数）」にはまた、脊椎湾曲、身長低下及び人工器官手術のような骨粗鬆症の長期合併症も含まれる。

【0033】句「低骨量を示している状態（単数または複数）」はまた、骨粗鬆症を含めて上記で記載されているような疾病を発症する機会が平均より顕著に高いことが知られている脊椎動物、例えば哺乳動物（例えば、閉経後の女性及び60歳を超えている男性）の状態を言う。

【0034】骨量を増大又は増加させる他の使用には、骨回復、骨折治癒速度の加速、骨移植手術の完全な置換、上首尾な骨移植率の増加、顔面再建又は上顎再建若

しくは下顎再建後の骨治癒、人工器官内方生成、脊椎骨融合及び長骨延長のための使用が含まれる。

【0035】本発明の化合物及び組成物はまた、脊椎融合ケージ、脊椎融合ハードウェア、内部及び外部骨固定デバイス、ねじ及びピンのような整形外科デバイスと一緒に使用することもできる。

【0036】当該技術分野の熟練者は、骨量の用語が実際には、時には骨ミネラル密度を言う単位面積当たりの骨量を言う（厳密には正確でないが）ことを認識するであろう。

【0037】本明細書で使用する時、用語「治療すること」、「治療する」又は「治療」には防止的（予防的）、待機的及び治癒的治療が含まれる。

【0038】「製薬的に許容可能な」によって、当該担体、媒体、希釈剤、賦形剤及び／又は塩が処方他の成分と適合可能であり且つその受容者に有害でないことが意味される。

【0039】表現「プロドラッグ」とは、投与後に、或る化学的又は生理学的プロセスを経てインビボで医薬品を放出する（例えば、或るプロドラッグは、生理学的pHになるか又は酵素作用によって、所望の医薬品形態に変換される）医薬品前駆体の化合物を言う。代表的なプロドラッグは、開裂によって対応する医薬品化合物を放出する。

【0040】表現「製薬的に許容可能な塩」とは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩及び4-トールエンスルホン酸塩のような（しかし、これらに限定されない）陰イオンを含有する非毒性の陰イオン塩を言う。この表現はまた、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はプロトン化したベンザジン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン（N-メチルグルカミン）、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ピペラジン及びトロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール）のような（しかし、これらに限定されない）非毒性の陽イオンの塩も言う。

【0041】

【発明の効果】本発明の組成物、方法及びキットは骨形成を生じさせ、その結果骨折率を減少させる。本発明は、骨形成を高めその結果骨粗鬆症及び関連骨疾患の防止、遅延及び／又は退行をもたらず組成物、方法及びキットを提供することによって当該技術分野に顕著に貢献する。

【0042】他の特徴や利点は本発明を記載している本明細書の説明及び上記特許請求の範囲から明白であろう。

【0043】

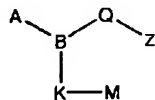
【発明の実施の形態】発明の詳細な説明

EP₂ レセプター選択アゴニストは全て本発明のEP₂ レセプター選択アゴニストとして使用することができる。好ましいEP₂ レセプター選択アゴニストには次のものが含まれる：

(i) 式I

【0044】

【化1】



式 I

【0045】の化合物、これらのプロドラッグ並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩、その際上記式中：BはNであり；Aは(C₁～C₆)アルキルスルホニル、(C₃～C₇)シクロアルキルスルホニル又は(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキルスルホニルであり、このA部分は炭素上で独立してヒドロキシ、(C₁～C₄)アルキル又はハロによって任意にモノー、ジー又はトリー置換されており；

【0046】Qは

—(C₂～C₆)アルキレン—W—(C₁～C₃)アルキレン、
 —(C₃～C₈)アルキレン—(この—(C₃～C₈)アルキレン—はフルオロ又は(C₁～C₄)アルキルから独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、
 —X—(C₁～C₅)アルキレン、
 —(C₁～C₅)アルキレン—X—、
 —(C₁～C₃)アルキレン—X—(C₁～C₃)アルキレン—、
 —(C₂～C₄)アルキレン—W—X—(C₀～C₃)アルキレン—、
 —(C₀～C₄)アルキレン—X—W—(C₁～C₃)アルキレン—、
 —(C₂～C₅)アルキレン—W—X—W—(C₁～C₃)アルキレン—(その際これら2つのWの存在は互いに独立している)、

【0047】—(C₁～C₄)アルキレン—エチニレン—(C₁～C₄)アルキレン—、
 —(C₁～C₄)アルキレン—エチニレン—(C₀～C₂)アルキレン—X—(C₀～C₅)アルキレン—、
 —(C₁～C₄)アルキレン—エチニレン—(C₀～C₂)アルキレン—X—W—(C₁～C₃)アルキレン—、
 —(C₁～C₄)アルキレン—エチニレン—(C₁～C₄)アルキレン—、又は

—(C₁～C₄)アルキレン—エチニレン—X—(C₀～C₃)アルキレン—であり；

【0048】Wはオキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、—モノ—N—(C₁～C₄)アルキレンアミノスルホニル、スルホニルアミノ、N—(C₁～C₄)アルキレンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N—(C₁～C₄)アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N—(C₁～C₄)アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、—モノ—N—(C₁～C₄)アルキレンカルバモイル、カルバモイロキシ又は—モノ—N—(C₁～C₄)アルキレンカルバモイロキシであり、その際前記Wアルキル基は炭素上で1～3個のフッ素によって任意に置換されており；

【0049】Xは酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を任意に有している5又は6員芳香族環であり；この環は、独立してハロ、(C₁～C₃)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチロキシ、ジフルオロメチロキシ、ヒドロキシ、(C₁～C₄)アルコキシ又はカルバモイルによって任意にモノー又はジー置換されており；Zはカルボキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、(C₁～C₄)アルキルスルホニルカルバモイル又はフェニルスルホニルカルバモイルであり；

【0050】Kは結合手、(C₁～C₈)アルキレン、チオ(C₁～C₄)アルキレン又はオキシ(C₁～C₄)アルキレンであり、その際前記(C₁～C₈)アルキレンは任意にモノ不飽和でありそしてKは独立してフルオロ、メチル又はクロロによって任意にモノー、ジー又はトリー置換されており；Mは—Ar、—Ar¹—V—Ar²、—Ar¹—S—Ar²又は—Ar¹—O—Ar²であり、その際、Ar、Ar¹及びAr²は各々独立して、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5～8員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環であり；

【0051】上記のAr、Ar¹及びAr²部分は、この部分が単環式である場合には1個の環の炭素上で、又は上記部分が二環式である場合には1個若しくは両方の環の炭素上で、R¹、R²及びR³から独立して選択される3個までの置換基で任意に置換されており、その際、R¹、R²及びR³はヒドロキシ、ニトロ、ハロ、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₄)アルコキシ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、(C₁～C₇)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～

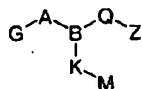
C₄) アルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル (C₁~C₄) アルカノイル、ホルミル、(C₁~C₈) アルカノイル、(C₁~C₆) アルカノイル (C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₄) アルカノイルアミノ、(C₁~C₄) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁~C₄) アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄) アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁~C₆) アルキルチオ、(C₁~C₆) アルキルスルフィニル、(C₁~C₄) アルキルスルホニル又はモノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄) アルキルアミノスルフィニルであり；

【0052】R¹、R² 及び R³ は、独立してハロ又はヒドロキシによって炭素上で任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；そして V は結合手、又は独立してヒドロキシ若しくはフルオロで任意にモノ-又はジ-置換されている (C₁~C₃) アルキレンである；

(ii) 式 II

【0053】

【化2】



式 II

【0054】の化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩、その際上記式中：AはSO₂又はCOであり；

【0055】GはAr、Ar¹-V-Ar²、Ar-(C₁~C₆) アルキレン、Ar-CONH-(C₁~C₆) アルキレン、R¹ R²-アミノ、オキシ (C₁~C₆) アルキレン、Arで置換されているアミノ、又はAr (C₁~C₄) アルキレン及びR¹で置換されているアミノであり、その際、R¹はH又は(C₁~C₈) アルキルであり、R¹及びR²は別々であることができ、そして独立してH及び(C₁~C₈) アルキルから選択されるか、又はR¹及びR²はアミノ基の窒素原子と一緒に5又は6員アザシクロアルキルを形成し、このアザシクロアルキルは任意に酸素原子を含有しており、そして独立して2個までのオキソ、ヒドロキシ、(C₁~C₄) アルキル、フルオロ又はクロロによって任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており、BはN又はCHであり；

【0056】Qは

-(C₂~C₆) アルキレン-W-(C₁~C₃) アルキレン- (これらのアルキレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、
-(C₄~C₈) アルキレン- (このアルキレンはフルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから独立して選択され

る4個までの置換基で任意に置換されている)、

-X-(C₁~C₅) アルキレン- (このアルキレンはフルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₁~C₅) アルキレン-X- (このアルキレンはフルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

【0057】-(C₁~C₃) アルキレン-X-(C₁~C₃) アルキレン- (これらのアルキレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₂~C₄) アルキレン-W-X-(C₀~C₃) アルキレン- (これらのアルキレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₀~C₄) アルキレン-X-W-(C₁~C₃) アルキレン- (これらのアルキレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₂~C₅) アルキレン-W-X-W-(C₁~C₃) アルキレン- (その際これら2つのWの存在は互いに独立しており、そしてこれらのアルキレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₁~C₄) アルキレン-エチニレン-(C₁~C₄) アルキレン- (これらのアルキレン及びエチニレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

-(C₁~C₄) アルキレン-エチニレン-(C₀~C₂) アルキレン-X-(C₀~C₅) アルキレン- (これらのアルキレン及びエチニレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、

【0058】-(C₁~C₄) アルキレン-エチニレン-(C₀~C₂) アルキレン-X-W-(C₁~C₃) アルキレン- (これらのアルキレン及びエチニレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で各々任意に置換されている)、

-(C₁~C₄) アルキレン-エチニレン-(C₁~C₄) アルキレン- (これらのアルキレン及びエチニレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)、又は

-(C₁~C₄) アルキレン-エチニレン-X-(C₀~C₃) アルキレン- (これらのアルキレン及びエチニレンは各々、フルオロ又は(C₁~C₄) アルキルから各々独立して選択される4個までの置換基で任意に置換されている)であり；

【0059】Zはカルボキシル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、(C₁～C₄)アルキルスルホニルカルバモイル又はフェニルスルホニルカルバモイルであり；Kは結合手、(C₁～C₉)アルキレン、チオ(C₁～C₄)アルキレン、(C₁～C₄)アルキレンチオ(C₁～C₄)アルキレン、(C₁～C₄)アルキレンオキシ(C₁～C₄)アルキレン又はオキシ(C₁～C₄)アルキレンであり、その際上記(C₁～C₉)アルキレンは任意にモノ不飽和であり、そしてKが結合手でないときKは独立してクロロ、フルオロ、ヒドロキシ又はメチルによって任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；

【0060】Mは-Ar³、-Ar⁴-V¹-Ar⁵、-Ar⁴-S-Ar⁵、-Ar⁴-SO-Ar⁵、-Ar⁴-SO₂-Ar⁵又は-Ar⁴-O-Ar⁵であり；Arは、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和若しくは完全に不飽和の5～6員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に又は完全に飽和した環、二環式環又は三環式環は、炭素に置換した1個若しくは2個のオキシ基又は硫黄に置換した1個若しくは2個のオキソ基を任意に有しており；或いはArは酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する完全に飽和した5～7員環であり；

【0061】Ar¹及びAr²は各々独立して、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5～6員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に又は完全に飽和した環、二環式環又は三環式環は、炭素に置換した1個若しくは2個のオキシ基又は硫黄に置換した1個若しくは2個のオキソ基を任意に有しており；

【0062】上記のAr、Ar¹及びAr²部分は、この部分が単環式である場合には1個の環の、上記部分が

二環式である場合には1個若しくは両方の環の、又は上記部分が三環式である場合には1個、2個若しくは3個の環の炭素又は窒素上で、R³、R⁴及びR⁵から独立して選択される上記部分当たり3個までの置換基で任意に置換されており、その際、R³、R⁴及びR⁵は独立してヒドロキシ、ニトロ、ハロ、カルボキシ、(C₁～C₇)アルコキシ、(C₁～C₄)アルコキシ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、(C₁～C₇)アルキル、(C₂～C₇)アルケニル、(C₂～C₇)アルキニル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₄)アルカノイル、ホルミル、(C₁～C₈)アルカノイル、(C₁～C₆)アルカノイル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₄)アルカノイルアミノ、(C₁～C₄)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシルホニル、アミノカルボニルアミノ又はモノ-N-、ジ-N、N-、ジ-N、N'-若しくはトリ-N、N、N'-(C₁～C₄)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁～C₄)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁～C₄)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁～C₄)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₁～C₆)アルキルスルフィニル、(C₁～C₄)アルキルスルホニル又はモノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁～C₄)アルキルアミノスルフィニルであり；

【0063】Ar³、Ar⁴及びAr⁵は、各々独立して、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5～6員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環、又は窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に又は完全に飽和した環、二環式環又は三環式環は、炭素に置換した1個若しくは2個のオキシ基又は硫黄に置換した1個若しくは2個のオキソ基を任意に有しており；

【0064】上記のAr³、Ar⁴及びAr⁵部分は、この部分が単環式である場合には1個の環の、上記部分が二環式である場合には1個若しくは両方の環の、又は上記部分が三環式である場合には1個、2個若しくは3個の環の炭素又は窒素上で、R^{3 1}、R^{4 1}及びR^{5 1}から独立して選択される上記部分当たり3個までの置換基で任意に置換されており、その際、R^{3 1}、R^{4 1}及

びR⁵は独立してヒドロキシ、ニトロ、ハロ、カルボキシ、(C₁~C₇)アルコキシ、(C₁~C₄)アルコキシ(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシカルボニル、(C₁~C₇)アルキル、(C₂~C₇)アルケニル、(C₂~C₇)アルキニル、(C₃~C₇)シクロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₄)アルカノイル、ホルミル、(C₁~C₈)アルカノイル、(C₁~C₆)アルカノイル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₄)アルカノイルアミノ、(C₁~C₄)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシスルホニル、アミノカルボニルアミノ又はモノ-N-、ジ-N、N-、ジ-N、N'-若しくはトリ-N、N、N'-(C₁~C₄)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁~C₄)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₁~C₆)アルキルスルフィニル、(C₁~C₄)アルキルスルホニル又はモノ-N-若しくはジ-N、N-(C₁~C₄)アルキルアミノスルフィニルであり；

【0065】Wはオキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、モノ-N-(C₁~C₄)アルキレンアミノスルホニル、スルホニルアミノ、N-(C₁~C₄)アルキレンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N-(C₁~C₄)アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N-(C₁~C₄)アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、モノ-N-(C₁~C₄)アルキレンカルバモイル、カルバモイロキシ又はモノ-N-(C₁~C₄)アルキレンカルバモイロキシであり、その際前記Wアルキル基は、炭素上で1~3個のフッ素で任意に置換されており；

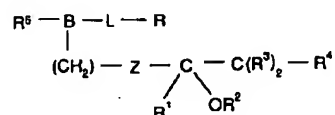
【0066】Xは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を任意に有する5又は6員芳香族環であり；この環は、独立してハロ、(C₁~C₃)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、(C₁~C₄)アルコキシ又はカルバモイルで任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹¹、R³¹、R⁴¹及びR⁵¹は、これらがアルキル、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレン部分を含有しているとき、独立してハロ又はヒドロキシによって炭素上で任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；そして

【0067】V及びV¹は各々独立して、結合手、独立してヒドロキシ又はフルオロで任意にモノ-又はジ-置換されているチオ(C₁~C₄)アルキレン、(C₁~C₄)アルキレンチオ、(C₁~C₄)アルキレンオキ

シ、オキシ(C₁~C₄)アルキレン又は(C₁~C₃)アルキレンである；(iii)式III

【0068】

【化3】



式 III

【0069】の化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩、その際上記式中：BはN又はC(Q¹)であり、その際Q¹はH又は(C₁~C₃)アルキルであり；Lはn-プロピレニル-X-又はCH₂-メタフェニレン-CH₂であり、その際Xはフラニル、チエニル、チアゾリル又はテトラヒドロフラニルであり、そして前記CH₂-メタフェニレン-CH₂又はXは、芳香族炭素上で独立して1~3個のクロロ、フルオロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル又はメチルによって任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；

【0070】Rはカルボキシル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、(C₁~C₄)アルキルスルホニルカルバモイル又はフェニルスルホニルカルバモイルであり；R¹はH、メチル、エチル又はプロピルであり；R²はH又は(C₂~C₅)アルカノイルであり；R³は独立してH、フルオロ又はメチルであり；

【0071】R⁴はH、(C₁~C₇)アルキルであるか、又はR⁴とR¹は一緒になって5~9員炭素環式環を形成し、その際上記アルキルは任意にモノ不飽和でありそして独立して1~3個のフルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル又はメチルによって任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；R⁵は(C₁~C₆)アルキルスルホニル、(C₃~C₇)シクロアルキルスルホニル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルスルホニル、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₃~C₇)シクロアルキルカルボニル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルカルボニル、G-スルホニル又はG-カルボニルであり、その際上記(C₁~C₆)アルキルスルホニル、(C₃~C₇)シクロアルキルスルホニル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₃~C₇)シクロアルキルカルボニル、(C₃~C₇)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルカルボニルは、独立してヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、ト

リフルオロメトキシ、トリフルオロメチル又はメチルによって炭素上で任意にモノー、ジー又はトリー置換されており；

【0072】Zはメチレン、エチレン、プロピレン又はエテニレンであり；GはAr、 Ar^1-V-Ar^2 、 $Ar-(C_1\sim C_6)$ アルキレン、 $Ar-CONH-(C_1\sim C_6)$ アルキレン、 $R^{12}R^{13}$ -アミノ、オキシ($C_1\sim C_6$)アルキレン、Arで置換されているアミノ、又はAr($C_1\sim C_4$)アルキレン及び R^{11} で置換されているアミノであり、その際、 R^{11} はH又は($C_1\sim C_8$)アルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} は別々であることができ、そして独立してH及び($C_1\sim C_8$)アルキルから選択されるか、或いは R^{12} 及び R^{13} はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5又は6員アザシクロアルキルを形成し、このアザシクロアルキルは任意に酸素原子を含有しており、そして2個までのオキソ、ヒドロキシ、($C_1\sim C_4$)アルキル、フルオロ又はクロロで任意に置換されており；

【0073】Arは、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和若しくは完全に不飽和の5~8員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に又は完全に飽和した環、二環式環又は三環式環は、炭素に置換した1個若しくは2個のオキソ基又は硫黄に置換した1個若しくは2個のオキソ基を任意に有しており；或いはArは酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する完全に飽和した5~7員環であり；

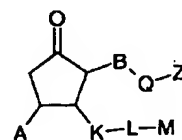
【0074】 Ar^1 及び Ar^2 は各々独立して、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5~8員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を任意に有し、独立して部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5若しくは6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に又は完全に飽和した環、二環式環若又は三環式環は、炭素に置換した1個若しくは2個のオキソ基又は硫黄に置換した1個若しくは2個のオキソ基を任意に有しており；

【0075】上記のAr、 Ar^1 及び Ar^2 部分は、この部分が単環式である場合には1個の環の、上記部分が二環式である場合には1個若しくは両方の環の、又は上記部分が三環式である場合には1個、2個若しくは3個の環の炭素又は窒素上で、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} から独立して選択される上記部分当たり3個までの置換基で任意に置換されており、その際、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} は独立してヒドロキシ、ニトロ、ハロ、カルボキシ、($C_1\sim C_7$)アルコキシ、($C_1\sim C_4$)アルコキシ($C_1\sim C_4$)アルキル、($C_1\sim C_4$)アルコキシカルボニル、($C_1\sim C_7$)アルキル、($C_2\sim C_7$)アルケニル、($C_2\sim C_7$)アルキニル、($C_3\sim C_7$)シクロアルキル、($C_3\sim C_7$)シクロアルキル($C_1\sim C_4$)アルキル、($C_3\sim C_7$)シクロアルキル($C_1\sim C_4$)アルカノイル、ホルミル、($C_1\sim C_8$)アルカノイル、($C_1\sim C_6$)アルカノイル($C_1\sim C_6$)アルキル、($C_1\sim C_4$)アルカノイルアミノ、($C_1\sim C_4$)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシスルホニル、アミノカルボニルアミノ又はモノーN-、ジ- N、N-、ジ- N、N'-若しくはトリ- N、N、N'-($C_1\sim C_4$)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、($C_1\sim C_4$)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノーN-若しくはジ- N、N-($C_1\sim C_4$)アルキルアミノ、カルバモイル、モノーN-若しくはジ- N、N-($C_1\sim C_4$)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、($C_1\sim C_6$)アルキルチオ、($C_1\sim C_6$)アルキルスルフィニル、($C_1\sim C_4$)アルキルスルホニル又はモノーN-若しくはジ- N、N-($C_1\sim C_4$)アルキルアミノスルフィニルであり；そして

【0076】Vは結合手、チオ($C_1\sim C_4$)アルキレン、($C_1\sim C_4$)アルキレンチオ、($C_1\sim C_4$)アルキレンオキシ、オキシ($C_1\sim C_4$)アルキレン又は($C_1\sim C_3$)アルキレンであり、Vが結合手でないときにはヒドロキシ又はフルオロで任意にモノー又はジ-置換されている；並びに(iv)式IV

【0077】

【化4】



式 IV

【0078】の化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩、その際上記式中：Aは水素又はヒドロキシであり；Bはプロピレン、プロベニレン又はプロピニレンであり；Qはプロピレン、 $-CH_2OCH_2-$ 、チアゾリル、ピリジル、フェニル又はチエニルであり；

【0079】Zはカルボキシル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル又は5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルであり；Kはエチレン又はエテニレンであり；Lは結合手又は-CO-であり；

【0080】Mは-Ar、-Ar¹-V-Ar²、-Ar¹-S-Ar²又は-Ar¹-O-Ar²であり、その際Ar及びAr¹は

(1) 各々独立して、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する完全に不飽和の5～8員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5及び／又は6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5及び／又は6員環が3個融合してなる三環式環、その際上記の部分的に飽和又は完全に飽和した環は全て、炭素に置換した1個又はそれより多くのオキソ基を有しており、或いは

【0081】(2) 各々独立して完全に飽和した5～8員環、のどちらかであり；Ar²は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5～8員環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5及び／又は6員環が2個融合してなる二環式環、又は独立して窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を任意に有し、部分的に飽和、完全に飽和若しくは完全に不飽和の5及び／又は6員環が3個融合してなる三環式環であり、その際上記の部分的に飽和又は完全に飽和した環は全て、炭素に置換した1個又はそれより多くのオキソ基を任意に有しており；

【0082】上記のAr及びAr¹部分（これらが完全に不飽和の5～8員環、二環式環又は三環式環であるとき）並びに上記Ar²部分は各々独立して、この部分が単環式である場合には1個の環の、上記部分が二環式である場合には1個若しくは両方の環の、又は上記部分が三環式である場合には1個、2個若しくは3個の環の炭素上で、R¹、R²及びR³から選択される3個までの置換基で任意に置換されており、その際、R¹、R²及びR³は独立してヒドロキシ、ニトロ、ハロ、(C₁～C₇)アルコキシ、(C₁～C₄)アルコキシ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、(C₁～C₇)アルキル、(C₂～C₇)アルケニル、(C₂～C₇)アルキニル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₄)アルカノイル、ホルミル、(C₁～C₈)アル

カノイル、(C₁～C₆)アルカノイル(C₁～C₆)アルキル、アミノカルボニルアミノ又はモノ-N-、ジ-N、N-、ジ-N、N'-若しくはトリ-N、N、N'- (C₁～C₄)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、(C₁～C₄)アルカノイルアミノ、(C₁～C₄)アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、ヒドロキシスルホニル、(C₁～C₄)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N- (C₁～C₄)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N、N- (C₁～C₄)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₁～C₆)アルキルスルフィニル、(C₁～C₄)アルキルスルホニル又はモノ-N-若しくはジ-N、N- (C₁～C₄)アルキルアミノスルフィニルであり；

【0083】R¹、R²及びR³は、これらがアルキル、アルケニル、アルキレン又はアルケニレン部分を含んでいるとき、任意に直鎖又は分枝鎖であり、そして独立してハロ又はヒドロキシによって炭素上で任意にモノ-、ジ-又はトリ-置換されており；そしてVは結合手、-CO-又は独立してヒドロキシ若しくはフルオロで任意にモノ-若しくはジ-置換されている(C₁～C₃)アルキレンである。

【0084】式Iの化合物の好ましいサブグループは以下から選択される化合物を含んでいる：7-[(2'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；7-[(4-(3-ヒドロキシメチル-チオフエン-2-イル)-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；7-[(2'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；7-[(4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；7-[(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；

【0085】7-[(5-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-チオフエン-2-イルメチル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；(3-[(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-メチル)-フェニル)-酢酸；7-[(3-(3-クロロ-フェニル)-プロピル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；7-[(3-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-プロピル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；5-(3-[(3-(3-クロロ-フェニル)-プロピル)-メタンスルホニル-アミノ]-プロピル)-チオフエン-2-カルボン酸；7-[(2-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-エチル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸；

【0086】5-(3-[(2-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-エチル)-メタンスルホニル-アミノ]-

ープロピル)ーチオフェン-2-カルボン酸; N-[2-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)ーエチル]ーN-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)ーヘキシル]ーメタンスルホンアミド; トランス-〔3-(3,5-ジクロロ-フェニル)ーアリル〕ーメタンスルホンル-アミノ}ーブトキシ)ー酢酸; トランス-N-[3-(3,5-ジクロロ-フェニル)ーアリル]ーN-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)ーヘキシル]ーメタンスルホンアミド; トランス-5-〔3-(3,5-ジクロロ-フェニル)ーアリル〕ーメタンスルホンル-アミノ}ープロピル)ーチオフェン-2-カルボン酸; トランス-〔3-(〔3-(3,5-ジクロロ-フェニル)ーアリル〕ーメタンスルホンル-アミノ}ーメチル)ーフェニル〕ー酢酸; 上記化合物のプロドラッグ、並びに上記化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩。

【0087】式I Iの化合物の好ましいサブグループは以下から選択される化合物を含んでいる: (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-ピリミジン-5-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(5-フェニル-フラン-2-イルメチル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-ピリミジン-2-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-チアゾール-2-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(4-ピラジン-2-イル-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(4-シクロヘキシル-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸;

【0088】(3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-ピリジン-2-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-ピリジン-3-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-ピリジン-4-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; (3-(〔(ピリジン-3-スルホニル)ー(4-チアゾール-2-イル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; (3-(〔(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸;

【0089】(3-(〔(ベンゾフラン-2-イルメチル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(4-ブチル-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ー

メチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(ベンゼンスルホニル)ー(4-ブチル-ベンジル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(4-ブチル-ベンジル)ー(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸;

【0090】(3-(〔(4-ジメチルアミノ-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(4-ジメチルアミノ-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; (3-(〔(4-tert-ブチル-ベンジル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; トランス-〔3-(〔(3-(3,5-ジクロロ-フェニル)ーアリル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェニル)ー酢酸; (3-(〔(2-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)ーエチル)ー(ピリジン-3-スルホニル)ーアミノ)ーメチル)ーフェノキシ)ー酢酸; 上記化合物のプロドラッグ、並びに上記化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩。

【0091】式I I Iの化合物の好ましいサブグループには: BがNであり; Rがカルボキシル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル又はテトラゾリルであり; Zがエチレニルであり; R¹及びR²が各々Hであり; そしてLがCH₂-メタフェニレン-CH₂又はn-プロピレン-Xである化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0092】式I I Iの化合物の更に好ましいサブグループには: R⁵が、ヒドロキシ又はフルオロで任意にモノー、ジ-又はトリ-置換されている(C₁~C₆)アルキルカルボニル; (C₁~C₃)アルキルスルホニル又は(C₃~C₇)シクロアルキルスルホニル; 及びG-スルホニル(その際、Gは、炭素又は窒素上でクロロ、フルオロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル又はメチルによって任意にモノー、ジ-又はトリ-置換されているフェニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル又はピリミジルである)から選択される化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0093】式I Vの化合物の好ましいサブグループには: トランス-7-(2-(2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)ービニル)ー5-オキソ-シクロペンチル)ーヘプタン酸; トランス-7-(2-(2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)ービニル)ー5-オキソ-シクロペンチル)ーヘプタン酸; トランス-7-(2-(2-(3,5-ジクロロ-フェニル)ービニル)ー5-オキソ-シクロペンチル)ーヘプタン酸;

ル) -ヘプタン酸; トランス-7-(2-(2-(3-クロロフェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸; トランス-7-(2-オキソ-5-(2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-シクロペンチル)-ヘプタン酸;

【0094】トランス-7-(2-(2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸; トランス-7-(2-(2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル; トランス-7-(2-(2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル; トランス-7-(2-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル; トランス-7-(2-(2-(3-クロロフェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル; トランス-7-(2-オキソ-5-(2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル;

【0095】トランス-7-(2-(2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル)-5-オキソ-シクロペンチル)-ヘプタン酸エチル; トランス-3-(2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン; トランス-3-(2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン; トランス-3-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン; トランス-3-(2-(3-クロロフェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン;

【0096】トランス-3-(2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン; トランス-3-(2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル)-2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン、から選択される化合物、これらのプロドラッグ、並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0097】式Iの化合物、これらのプロドラッグ並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩は国際特許出願公開番号WO98/28264に記載されている合成方法に従って製造することができる。

【0098】式IIの化合物、これらのプロドラッグ並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩は国際特許出願公開番号WO99/19300に記載されている合成方法に従って製造することができ

る。

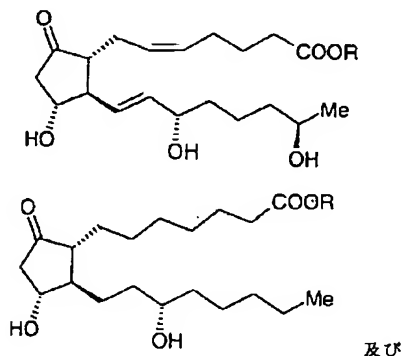
【0099】式IIIの化合物、これらのプロドラッグ並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩はヨーロッパ特許出願公開番号EP0911321に記載されている合成方法に従って製造することができる。

【0100】式IVの化合物、これらのプロドラッグ並びにこれらの化合物及びプロドラッグの製薬的に許容可能な塩は国際特許出願公開番号WO98/58911に記載されている合成方法に従って製造することができる。

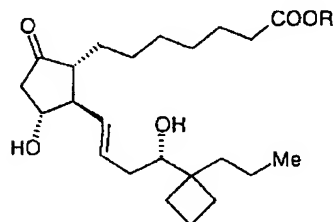
【0101】本発明の組成物、方法及びキットで使用できる他のEP₂レセプター選択アゴニストには式

【0102】

【化5】



及び

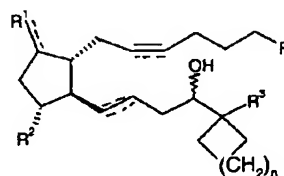


【0103】(式中、Rは定義されたとおりである)の化合物が含まれ、そしてこれらの化合物は米国特許第5,698,598号(これは参照して本明細書に組み入れる)に開示されているようにして製造される。

【0104】本発明の組成物、方法及びキットで使用できる更に他のEP₂レセプター選択アゴニストには式

【0105】

【化6】



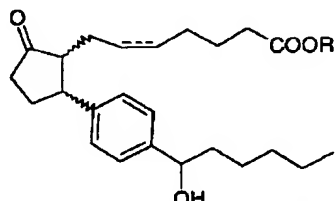
【0106】(式中、種々の置換基は定義されたとおりである)の化合物が含まれ、そしてこれらの化合物はヨ

ーロッパ特許出願公開番号EP0860430（これは参照して本明細書に組み入れる）に開示されているようにして製造される。

【0107】本発明の組成物、方法及びキットで使用できる更に他のEP₂ レセプター選択アゴニストには式

【0108】

【化7】

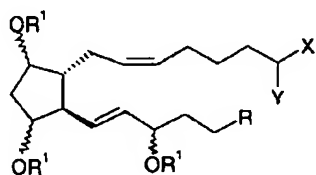


【0109】（式中、種々の置換基は定義されたとおりである）の化合物が含まれ、そしてこれらの化合物は国際特許出願公開番号WO95/19964（これは参照して本明細書に組み入れる）に開示されているようにして製造される。

【0110】本発明の組成物、方法及びキットで使用できる更なるEP₂ レセプター選択アゴニストには式

【0111】

【化8】

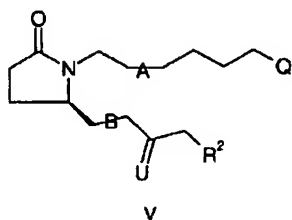


【0112】（式中、種々の置換基は定義されたとおりである）の化合物が含まれ、そしてこれらの化合物は国際特許出願公開番号WO99/25358（これは参照して本明細書に組み入れる）に開示されているようにして製造される。

【0113】EP₄ レセプター選択アゴニストは全て本発明のEP₄ レセプター選択アゴニストとして使用することができる。好ましいEP₄ レセプター選択アゴニストには式V：

【0114】

【化9】

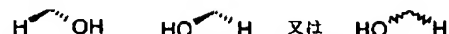


【0115】の化合物、これらのプロドラッグ及びこれらの化合物又はプロドラッグの製薬的に許容可能な塩が含まれ、その際上記式中：QはCOOR³、CONHR⁴又はテトラゾール-5-イルであり；Aは単結合又は

シス二重結合であり；Bは単結合又はトランス二重結合であり；Uは

【0116】

【化10】



【0117】であり；R²はα-チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニル及びモノ置換フェノキシであり、その際これらの置換基はクロロ、フルオロ、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチル又は(C₁~C₃)アルキルであり；R³は水素、(C₁~C₅)アルキル、フェニル又はp-ビフェニルであり；R⁴はCOR⁵又はSO₂R⁵であり；そしてR⁵はフェニル又は(C₁~C₅)アルキルである。

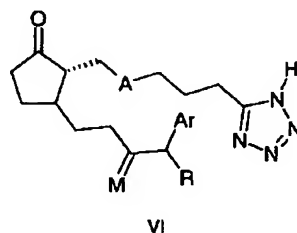
【0118】式VのEP₄ レセプター選択アゴニストの好ましい群は、Qが5-テトラゾリルである式Vの化合物である。この群の中で特に好ましい化合物には5-(3-ヒドロキシ-4-フェニル-ブト-1-エンイル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン及び5-(3-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンが含まれる。

【0119】式VのEP₄ レセプター選択アゴニストのもう1つの好ましい群は、QがCOOHである式Vの化合物である。この群の中で特に好ましい化合物には7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸及び7-[2-(3-ヒドロキシ-4-フェニル-ブト-1-エンイル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸が含まれる。

【0120】EP₂/EP₄ レセプター選択アゴニストは全て本発明のEP₂/EP₄ レセプター選択アゴニストとして使用することができる。好ましいEP₂/EP₄ レセプター選択アゴニストは式VI：

【0121】

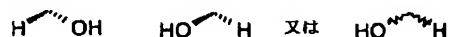
【化11】



【0122】（式中、Aはエチレン又はシス-ビニレンであり；Mは

【0123】

【化12】

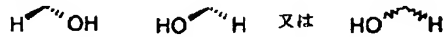


【0124】であり；Rは水素又はメチルであり；そし

てArはフェニルであり、そしてこのフェニルはフルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ又はフェニルで任意にモノ置換されている)の化合物である。このような化合物は米国特許第4,097,601号(これは参照して本明細書に組み入れる)に記載されているようにして製造される。特に好ましいEP₂/EP₄レセプター選択アゴニストは、Aがエチレンであり、Mが

【0125】

【化13】



【0126】であり、Rが水素であり、そしてArがフェニルである式VIの化合物、即ち、3-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-シクロペンタノンである。

【0127】本発明の組成物は全て、脊椎動物、例えば哺乳動物、そして特にヒトの骨形成を刺激しそして骨量を増加させる作用剤として治療用途に適用される。骨形成は骨粗鬆症及び骨関連疾患の発症に密接に関係しているので、これらの組成物は、これらが骨に与える作用の故に、骨粗鬆症を防止し、抑制し、そして/又は退行させる。

【0128】脊椎動物、例えば哺乳動物(特にヒト、そして特に女性)で低骨量を示している状態(例えば、骨粗鬆症)の治療における医薬品としての本発明組成物の有用性は、レセプター結合アッセイ、サイクリックAMPアッセイ、インビボアッセイ及び骨折治療アッセイ(これらは全て以下に記載する)を含む慣用のアッセイにおける本発明組成物の活性によって証明される。このようなアッセイはまた、本発明組成物の活性を互いにそして他の既知の化合物や組成物と比較し得る手段も提供する。これらの比較の結果は、脊椎動物、例えばヒトを含む哺乳動物の上記疾患を治療するための投与量値を決定するために有用である。

【0129】インビボアッセイにおけるタンパク同化作用剤

骨形成刺激及び骨量増加におけるタンパク同化骨作用剤の活性は無傷雄又は雌ラット、性ホルモン欠失雄(精巣摘出)又は雌(卵巣摘出)ラットで試験することができる。

【0130】種々の年齢(例えば、3か月齢)の雄又は雌ラットをこの試験で使用する事ができる。これらのラットは無傷であるか又は去勢され(卵巣摘出されるか又は精巣摘出され)、そしてプロスタグランジンアゴニストが種々の投与量(例えば、1、3又は10mg/kg/日)で30日間皮下注射又は経管投与される。去勢ラットでは、治療は手術翌日に(骨喪失を防止する目的で)か、又は骨喪失が既に生じている時点で(骨量回復

の目的で)開始する。試験中、ラットには全て自由に水を飲ませ、そして1.46%のカルシウム、0.99%のリン及び4.96IU/gのビタミンD₃を含有するペレット化した市販の食餌(Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, ウィスコンシン州マディソン)を自由に摂取させる。全てのラットに、屠殺12日前と2日前に10mg/kgのカルセインを皮下注射で投与する。これらのラットを屠殺する。以下の終点を測定する。

【0131】大腿骨ミネラル測定: 剖検で各ラットから右大腿骨を取り出し、そして「局所的高解像スキャン」ソフトウェア(Hologic Inc., マサチューセッツ州ウォルサム)を備えた二重エネルギーX線吸収測定法(DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., マサチューセッツ州ウォルサム)を使用して走査する。走査野サイズは5.08×1.902cmであり、解像度は0.0254×0.0127cmであり、そして走査速度は7.25mm/秒である。大腿骨走査画像を分析し、そして全大腿骨(WF)、遠位大腿骨幹端(DFM)、大腿骨幹(FS)及び近位大腿骨(PF)の骨面積、骨ミネラル含有量(BMC)及び骨ミネラル密度(BMD)を測定する。

【0132】脛骨の組織形態測定分析: 剖検で右脛骨を取り出し、筋を剥離し、そして3つの部分に切断する。近位脛骨及び脛骨幹を70%エタノール中で固定し、段階濃度のエタノール中で脱水し、アセトン中で脱脂し、次いでメチルメタクリレート(Eastman Organic Chemicals, ニューヨーク州ロチェスター)中に埋め込む。

【0133】4及び10μm厚さの近位脛骨幹端の前部切片は、ライヘルト・ユング・ポリカット(Reichert-Jung Polycut)Sミクロトームを使用して切断する。4μm切片は、修正マソンのトリクローム(Masson's Trichrome)染色で染色し、一方10μm切片は染色しないで残す。海綿骨組織形態測定法には、各ラットから得られる1個の4μm切片と1個の10μm切片を使用する。

【0134】脛骨幹の10μm厚さの横断面切片は、ライヘルト・ユング・ポリカットSミクロトームを使用して切断する。これらの切片は皮質骨組織形態測定分析用に使用する。

【0135】海綿骨組織形態測定法: バイオクアント(Bioquant)OS/2組織形態測定系(R&M Biometrics, Inc., テネシー州ナッシュビル)は、成長板-骨端接合部の遠位1.2から3.6mm間の近位脛骨幹端の二次海綿質に関する静的及び動的組織形態測定法に使用する。最初の1.2mmの脛骨幹端領域は、測定を二次海綿質に限定するために除外する必要がある。4μm切片は骨量、骨構造及び骨吸収に関連した指標を測定するために使用し、一方10μm切片は骨形成及び骨ターンオーバーに関連した指標を測定するために使用する。

【0136】I) 小柱骨量及び構造に関連した測定及び計算：(1) 総骨幹端面面積 (TV, mm²) : 成長板一骨端接合部の遠位1.2から3.6mm間の骨幹端面面積。(2) 小柱骨面積 (BV, mm²) : TV内の総小柱面積。(3) 小柱骨周界 (BS, mm) : 小柱の総周界の長さ。(4) 小柱骨量 (BV/TV, %) : BV/TV×100。(5) 小柱骨数 (TBN, #/mm) : 1.199/2×BS/TV。(6) 小柱骨厚 (TBT, μm) : (2000/1.199)×(BV/BS)。(7) 小柱骨分離 (TBS, μm) : (2000×1.199)×(TV-BV)。

【0137】II) 骨吸収に関連した測定及び計算：(1) 破骨細胞数 (OCN, #) : 総骨幹端面面積内の総破骨細胞数。(2) 破骨細胞周界 (OCP, mm) : 破骨細胞で覆われている小柱周界の長さ。(3) 破骨細胞数/mm (OCN/mm, #/mm) : OCN/BS。(4) 破骨細胞周界パーセント (%OCP, %) : OCP/BS×100。

【0138】III) 骨形成及びターンオーバーに関連した測定及び計算：(1) 単一カルセイン標識周界 (SLS, mm) : 1個のカルセイン標識で標識された小柱周界の総長。(2) 二重カルセイン標識周界 (DLS, mm) : 2個のカルセイン標識で標識された小柱周界の総長。(3) 標識間の幅 (ILW, μm) : 2個のカルセイン標識間の平均距離。(4) 石化周界パーセント (PMS, %) : (SLS/2+DLS)/BS×100。(5) ミネラル付着率 (MAR, μm/日) : ILW/標識の間隔。(6) 骨形成率/表面 ref. (BFR/BS, μm²/d/μm) : (SLS/2+DLS)×MAR/BS。(7) 骨ターンオーバー率 (BTR, %/y) : (SLS/2+DLS)×MAR/BV×100。

【0139】皮質骨組織形態測定法：バイオクアントOS/2組織形態測定系 (R&M Biometrics, Inc., テネシー州ナッシュビル) を脛骨幹皮質骨の静的及び動的組織形態測定のために使用する。骨膜及び皮質内の両表面に関する総組織面積、髓腔面積、骨膜周界、皮質内周界、単一標識周界、二重標識周界及び標識間の幅を測定し、そして皮質骨面積 (総組織面積-髓腔面積)、皮質骨面積パーセント (皮質面積/総組織面積×100)、髓面積パーセント (髓腔面積/総組織面積×100)、骨膜及び皮質内の標識周界パーセント [(単一標識周界/2+二重標識周界)/総周界×100]、ミネラル付着率 (標識間の幅/間隔)、及び骨形成率 [ミネラル付着率×[(単一標識周界/2+二重標識周界)/総周界]] を計算する。

【0140】統計

統計はスタットビュー (StatView) 4.0パッケージ (Abacus Concepts, Inc., カリフォルニア州バークレー) を使用して計算することができる。分散分析 (AN

OVA) 検定、続いてフィッシャーのPLSD (Stat View, Abacus Concepts Inc., 94704-1014カリフォルニア州バークレー・ボニタ・アベニュー1918) を使用して群間の差異を比較する。

【0141】組換えヒトEP₂及びEP₄レセプターを安定的に過剰発現する293-S細胞系におけるcAMP上昇の測定

ヒトEP₂及びEP₄レセプターの完全な読取り枠を表すcDNAは、発表された配列(1, 2)及び一次ヒト腎細胞(EP₂)又は一次ヒト肺細胞(EP₄)から得られるRNAに基づくオリゴヌクレオチドプライマーを鋳型として使用して、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応によって産生される。cDNAはpcDNA3 (Invitrogen Corporation, 92121カリフォルニア州サンジェゴ・ソレントバレイ・ブルバード3985B)の多クローニング部位内にクローン化し、そしてこれを使用してリン酸カルシウム同時沈降で293-Sヒト胚性腎細胞をトランスフェクションする。G418-耐性コロニーを拡張させ、そして特異的な[³H]PGE₂結合について試験する。高い特異的[³H]PGE₂結合値を示すトランスフェクション体はスキヤッチャード解析で更に特徴付けて、PGE₂のB_{max}及びK_dsを決定する。化合物のスクリーニング用に選択される系は、PGE₂(EP₂)では細胞当たり概ね338,400のレセプターを有していて且つK_d=12nMであり、そしてPGE₂(EP₄)では細胞当たり概ね256,400のレセプターを有していて且つK_d=2.9nMである。親293-S細胞における両レセプターの構成的発現は無視することができる。細胞は、ウシ胎児血清(最終的に10%)及びG418(最終的に700μg/ml)を補充したRPMI中で維持する。

【0142】293-S/EP₂及び293-S/EP₄系におけるcAMP応答は、1mlのCa⁺⁺及びMg⁺⁺欠失PBS中で、激しくたたいて細胞を培養フラスコから分離させ、血清不含RPMIを添加して1×10⁶個の細胞/mlの最終濃度にし、そして3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMX)を1mMの最終濃度になるように添加して測定する。細胞懸濁液1ミリリットルを直ちに個々の2mlスクリーキャップ微量遠心機中に分別し、そして覆いをしないで、37℃、5%CO₂、95%相対湿度で10分間インキュベートする。次いで、試験化合物は1:100希釈物で上記細胞に添加して、最終DMSO又はエタノール濃度を1%にする。化合物を添加した直後に、管を覆い、2回上下を逆にして混合し、そして37℃で12分間インキュベートする。次に、試料を100℃で10分間インキュベートして溶解し、そして直ちに氷上で5分間冷却する。細胞片は1000×gで5分間遠心してペレット化し、そして清明な溶解物を新たな管に移す。cAMP濃度は、清明な溶解物をcAMP RIAアッセイ緩衝液

(キットに含まれている) 中で1:10に希釈した後市販で入手可能なcAMPラジオイムノアッセイキットRIA (NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 02118マサチューセッツ州ボストン、アルバニーストリート549) を使用して測定する。典型的には、細胞は6~8種の1ログ増分濃度の試験化合物で処理する。EC50の計算は、投与量応答曲線の直線部分に対して線形回帰分析を使用して計算機で実施する。

【0143】 参考文献

1. レーガン・ジェイ. ダブリュ. (Regan, J.W.), ベイリー・ティ. ジェイ. (Bailey, T.J.), ペッパー・ディ. ジェイ. (Pepperl, D.J.), ピアース・ケイ. エル. (Pierce, K.L.), ボガードス・エー. エム. (Bogardus, A.M.), ドネロ・ジェイ. イー. (Donello, J.E.), フェアバイルン・シー. イー. (Fairbairn, C.E.), ケドジー・ケイ. エム. (Kedzie, K.M.), ウッドワード・ディ. エフ. (Woodward, D.F.) 及びギル・ディ. ダブリュ. (Gil, D.W.), 1994、薬理的に特定されたEP₂ サブタイプの特徴を有する新規なヒトプロスタグランジンレセプターのクローニング (Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype)、分子薬理学 (Mol. Pharmacology) 46: 213~220。

【0144】 2. バスチーン・エル. (Bastien, L.), ソーヤー・エヌ. (Sawyer, N.), グリゴルク・アール. (Grygorczyk, R.), メターズ・ケイ. (Metters, K.) 及びアダム・エム. (Adam, M.), 1994、ヒトプロスタグランジンE₂ レセプターEP₂ サブタイプのクローニング、機能的発現及び特徴決定 (Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E₂ Receptor EP₂ Subtype)、生物学化学誌 (J. Biol. Chem.) 269巻、16: 11873~11877。

【0145】 プロスタグランジンE₂ レセプターとの結合に関するアッセイ

膜の調製: 操作は全て4℃で行う。プロスタグランジンE₂ タイプ1レセプター (EP₁)、タイプ2 (EP₂)、タイプ3 (EP₃) 又はタイプ4 (EP₄) レセプターを発現するトランスフェクション細胞を採集し、そして緩衝液A [50 mM トリス-HCl (pH 7.4)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA、1 mM ペファブロック (Pefabloc) ペプチド (Boehringer Mannheim Corp., インディアナ州インディアナポリス)、10 μM ホスボラミドン (Phosphoramidon) ペプチド (Sigma、ミズーリー州セントルイス)、1 μM ペプスタチンA ペプチド (Sigma、ミズーリー州セントルイス)、10 μM エラスチナール ペプチド (Sigma、ミズーリー州セントルイス)、100 μM アンチパイン ペプチド (Sigma、ミズーリー州セントルイス)] 中に

懸濁して1 ml 当たり2百万個の細胞とする。これらの細胞はブランソン・ソニファイヤー (Branson Sonifier) (モデル#250、Branson Ultrasonics Corporation、コネティカット州ダンバリー) を使用して15秒間2回バーストさせて超音波処理して溶解する。溶解しない細胞と細胞片は100×gで10分間遠心して除去する。次に、膜を45,000×gで30分間遠心して採集する。ペレット化した膜は1 ml 当たり3~10 mg のタンパク質になるように再度懸濁し、その際タンパク質濃度は、ブラッドフォード (Bradford) の方法 [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)] で測定する。次に、再度懸濁した膜は使用するまで-80℃で凍結貯蔵する。

【0146】 結合アッセイ: 上記のようにして調製した凍結膜を解凍し、そして上記緩衝液A中で1 ml 当たり1 mg のタンパク質になるように希釈する。膜調製物1容量は、緩衝液A中で0.05容量の試験化合物又は緩衝液及び1容量の3 nM ³H-プロスタグランジンE₂ (#TRK431, Amersham、イリノイ州アーリントンハイツ) と合わせる。この混合物 (205 μL の総容量) を25℃で1時間インキュベートする。次に、これらの膜は、トムテック・ハーベスター (Tomtec harvester) (モデルMach II/96、Tomtec、コネティカット州オレンジ) を使用して、タイプGF/C ガラスファイバーフィルター (#1205-401, Wallac、ミズーリー州ガイザースバーグ) でろ過して回収する。結合³H-プロスタグランジンE₂ を有する膜はフィルターで捕集し、一方緩衝液や非結合³H-プロスタグランジンE₂ はフィルターを通過させて廃棄する。次に、各試料は3 ml の [50 mM トリス-HCl (pH 7.4)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA] で3回洗浄する。次いでフィルターを電子レンジオーブン中で加熱して乾燥する。膜と結合した³H-プロスタグランジンの量を測定するために、シンチレーション液を有するプラスチックバッグ中に上記の乾燥したフィルターを入れ、そしてLKB 1205 ベータプレート (Betaplate) リーダー (Wallac、ミズーリー州ガイザースバーグ) 中で計数する。IC50は、特異的に結合した³H-プロスタグランジンE₂ の50%を排除するために必要な試験化合物の濃度から決定される。

【0147】 全長EP₁ レセプターはフンク (Funk) 等、生物学化学誌 (Journal of Biological Chemistry)、1993、268、26767~26772に開示されているようにして製造される。全長EP₂ レセプターはレーガン等、分子薬理学、1994、46、213~220に開示されているようにして製造される。全長EP₃ レセプターはレーガン等、英国薬理学誌 (British Journal of Pharmacology)、1994、112、377~385に開示されているようにして製造される。全長EP₄ はバスチーン、生物学化学誌、199

4、269、11873~11877に開示されているようにして製造される。これらの全長レセプターを使用して、EP₁、EP₂、EP₃及びEP₄レセプターを発現する293S細胞を調製する。

【0148】ヒトEP₁、EP₂、EP₃又はEP₄プロスタグランジンE₂レセプターのいずれかを発現する293S細胞は、当該技術分野の熟練者に知られている方法に従って産生される。典型的には、発表された全長レセプターの5'及び3'末端に対応するPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)プライマーは、上記で開示されている周知の方法に従って製造され、そして供給源としてヒト腎臓(EP₁用)、ヒト肺(EP₂用)、ヒト肺(EP₃用)又はヒトリンパ球(EP₄用)から得られる総RNAを使用するRT-PCR反応で使用される。PCR産物はTAオーバーハング法でPCR2.1(Invitrogen、カリフォルニア州カールスバード)中にクローン化し、そしてクローン化したレセプターの同一性はDNA配列決定法で確認する。

【0149】293S細胞(Mayo、ノースウェスタン(Northwestern)大学生化学部)はエレクトロポレーションによってpcDNA3中でクローン化したレセプターでトランスフェクションする。このレセプターを発現する安定な細胞系はG418でトランスフェクションした細胞を選択した後に確立される。

【0150】最大数のレセプターを発現するクローナル細胞系は、競合物として非標識PGE₂を使用して全細胞³H-PGE₂結合アッセイに従って選択される。

【0151】骨折治癒アッセイ

全身投与後の骨折治癒に与える効果のアッセイ

骨折技術: 3か月齢のスプラグ・ドゥーリー(Sprague-Dawley)ラットをケタミンで麻酔する。右脛骨又は大腿骨の近位部の前内側面を1cm切開する。以下で脛骨外科手術技術を記載する。骨まで切開し、そして脛骨粗面の遠位面の4mm近位で前隆線の2mm中央に1mmの穴を開ける。髓内釘固定法は0.8mmのステンレスチューブを使用して行う(最大負荷36.3N、最大硬直61.8N/mm、骨と同じ条件下で試験する)。髓管の穿孔は実施しない。丸いあごを有する特別に設計された調節可能な鉗子を使用する3点結索法によって、脛腓接合部の2mm上部に標準化された骨折閉鎖を生じさせる。柔組織損傷を最小にするために、この骨折はわずらさないように注意する。皮膚はモノフィラメントナイロン縫線で閉じる。この操作は無菌条件下で実施する。全ての骨折のX線写真を釘固定直後に撮り、そして特定の骨幹領域の外側に骨折を有するか又は釘がずれているラットは除外する。残りの動物は無作為に、骨折治癒を試験する時点当たり各サブグループ当たり10~12匹の動物を有する次の群に分ける。第1の群には、媒体

(水:100%エタノール=95:5)を毎日1ml/ラットで経管投与し、一方他の群には毎日0.01から

100mg/kg/日までの試験化合物(1ml/ラット)を10、20、40及び80日間経管投与する。

【0152】10、20、40及び80日目に、各群の10~12匹のラットをケタミンで麻酔し、そして瀉血して屠殺する。脛骨腓骨は共に解剖して取り出し、そして柔組織を全て剥がす。各群の5~6匹のラットから得られる骨は組織学的分析用に70%エタノール中で貯蔵し、そして各群の別の5~6匹のラットから得られる骨は、X線写真用及び実施される生化学試験用に緩衝化リンゲル溶液(+4℃、pH7.4)中で貯蔵する。

【0153】組織学的分析: 骨折した骨の組織学的分析方法はモセキルデ(Mosekilde)及びバク(Bak)(ラットにおける骨折治癒に与える成長ホルモンの効果: 組織学的説明(The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description)、Bone、14:19~27、1993)によってこれまでに発表されている。簡単に述べると、骨折側面は骨折線の各側面をノコギリで8mm切断し、脱石灰しないでメチルメタクリレート中に埋め込み、そしてライヘルト・ユング・ポリカット・ミクロトーム上8μm厚さで前面切片を切断する。マソン・トリクローム染色した中間-前面切片(脛骨と腓骨の両方を含んでいる)は、治療した及び治療しない骨折治癒に対する細胞及び組織応答を可視化するために使用する。シリウスレッド染色した切片を使用して仮骨構造の特徴を示しそして骨折部位の網状骨と薄層骨を識別する。次の測定を実施する: (1)骨折間隙-骨折内の髓質骨末端間の最短距離として測定、(2)仮骨の長さ及び仮骨直径、(3)仮骨の総骨量面積、(4)仮骨領域内の組織面積当たりの骨組織、(5)仮骨内の線維組織、及び(6)仮骨内の軟骨面積。

【0154】生物力学的分析: 生物力学的分析方法はバク及びアンドレアッセン(Andreassen)(ラットにおける骨折治癒に与える加齢の影響(The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats)、Calcif Tissue Int 45:292~297、1989)によってこれまでに発表されている。簡単に述べると、生物力学試験の前に全ての骨折のX線写真を撮る。治癒骨折の力学的特性は、破壊的三点又は四点結索法で分析する。最大負荷、硬直、最大負荷でのエネルギー、最大負荷での反屈、及び最大応力を測定する。

【0155】局所投与後の骨折治癒に与える効果のアッセイ

骨折技術: この試験では概ね2年齢の雌又は雄ビーグル犬を麻酔下で使用する。横放射骨折は、レネハン(Lenehan)等(Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: イヌにおける骨折治癒に与えるEHDPの効果(Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs)、J Orthop Res 3:499~507、1985)によって記載されているようにして三点結索で徐々

に連続負荷して生じさせる。ワイヤを骨折部位から引っ張って、骨の完全な解剖学的崩壊を確実にする。その後、骨折部位へのプロスタグランジンアゴニストの局所的送達、徐放ペレットで送達される化合物の緩慢な放出によってか、又はペースト、ジェル、溶液若しくは懸濁物のような適当な製剤中の化合物を10、15又は20週間投与して達成される。

【0156】組織学的分析：骨折した骨の組織学的分析法はピーター (Peter) 等 (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A., イヌにおける骨折治癒及び骨再造形に与えるアレンドロネートの効果 (Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs), J. Orthop. Res. 14: 74~70, 1996) 並びにモセキルデ及びバク (ラットにおける骨折治癒に与える成長ホルモンの効果：組織学的説明, Bone, 14: 19~27, 1993) によってこれまでに発表されている。簡単に述べると、屠殺後、骨折側面は骨折線の各側面をノコギリで3cm切断し、脱石灰しないでメチルメタクリレート中に埋め込み、そしてライヘルト・ユング・ポリカット・ミクロトーム上8μm厚さで前面切片を切断する。マソン・トリクローム染色した中間-前面切片 (脛骨と腓骨の両方を含んでいる) は、治療した及び治療しない骨折治癒に対する細胞及び組織応答を可視化するために使用する。シリウスレッド染色した切片を使用して仮骨構造の特徴を示しそして骨折部位の網状骨と薄層骨を識別する。次の測定を実施する：(1) 骨折間隙-骨折内の髄質骨末端間の最短距離として測定、(2) 仮骨の長さ及び仮骨直径、(3) 仮骨の総骨量面積、(4) 仮骨領域内の組織面積当たりの骨組織、(5) 仮骨内の線維組織、(6) 仮骨内の軟骨面積。

【0157】生物力学的分析：生物力学的分析方法はバク及びアンドレアッセン (ラットにおける骨折治癒に与える加齢の影響, Calcif Tissue Int 45: 292~297, 1989) 及びピーター等 (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A., イヌにおける骨折治癒及び骨再造形に与えるアレンドロネートの効果, J. Orthop. Res. 14: 74~70, 1996) によってこれまでに発表されている。簡単に述べると、生物力学試験の前に全ての骨折のX線写真を撮る。治癒骨折の力学的特性は、破壊的三点又は四点結索法で分析する。最大負荷、硬直、最大負荷でのエネルギー、最大負荷での反屈、及び最大応力を測定する。

【0158】組合せ及び連続治療プロトコール

以下のプロトコールは、勿論、当該技術分野の熟練者が必要とすることができる。例えば、無傷雄又は雌ラット、性ホルモン欠乏雄 (精巣摘出) 又は雌 (卵巣摘出) ラットを使用することができる。加えて、種々の年齢 (例えば、12か月齢) の雄又は雌ラットをこの試験で使用する

ことができる。これらのラットは無傷であるか又は去勢されている (卵巣摘出されているか又は精巣摘出されている) ことができ、そしてこれらのラットに種々の投与量 (例えば、1、3又は6mg/kg/日) の本発明の化合物のようなタンパク同化作用剤を或る期間 (例えば、2週間~2か月間) 投与し、そして続いて種々の投与量 (例えば、1、5、10mg/kg/日) のドロロキシフェンのような吸収抑制剤を或る期間 (例えば、2週間~2か月間) 投与することができるか、又は種々の投与量のタンパク同化作用剤と吸収抑制剤の両者による組合せ治療を或る期間 (例えば、2週間~2ヶ月間) 与えることができる。去勢ラットでは、治療は手術翌日に (骨喪失を防止する目的で) か又は骨喪失が既に生じている時点で (骨量回復の目的で) 開始することができる。

【0159】ラットはケタミン麻酔下で屠殺する。以下の終点を測定する：大腿骨ミネラル測定はエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されているようにして実施する。

【0160】腰椎骨ミネラル測定：「局所的高解像スキャン」ソフトウェア (Hologic Inc., マサチューセッツ州ウォルサム) を備えた二重エネルギーX線吸収測定法 (QDR 1000/W, Hologic Inc., マサチューセッツ州ウォルサム) を使用して、麻酔ラットにおける全腰椎椎及び6本の各腰椎椎 (LV1~6) の骨面積、骨ミネラル含有量 (BMC) 及び骨ミネラル密度 (BMD) を測定する。ラットは、1mg/kgのケタミン/ロムプン (rompun) (4対3の比率) の混合物の注射 (腹腔内) によって麻酔し、そしてその後ラットプラットフォーム上に置く。走査野サイズは6×1.9cmであり、解像度は0.0254×0.0127cmであり、そして走査速度は7.25mm/秒である。全体の腰椎椎走査画像をとり、そして分析する。骨面積 (BA) 及び骨ミネラル含有量 (BMC) を測定し、そして全腰椎椎及び6本の各腰椎椎 (LV1~6) に関して骨ミネラル密度を計算する (BMCをBAで割る)。

【0161】近位脛骨幹端海綿骨の組織形態分析はエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されているようにして実施する。

【0162】小柱骨量及び構造に関連した測定及び計算はエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されているようにして実施する。更に、骨吸収に関連した測定及び計算もエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されているようにして実施する。なお更に、骨形成及びターンオーバーに関連した測定及び計算もエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されているようにして実施する。更になお、得られたデータもエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールで上記されている統計操作を使用して分析する。

【0163】本発明の組成物、或いはE P₂ レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩とE P₄ レセプター選択アゴニスト、そのプロドラッグ又は前記アゴニスト若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩との組合せ物の投与は、本発明の組成物又はE P₂ レセプター選択アゴニスト及びE P₄ レセプター選択アゴニストを全身的及び／又は局所的に（例えば、骨折、骨切り術又は整形外科手術の部位に）送達する任意の方法によることができる。これらの方法には、経口経路、非経口、十二指腸内経路等が含まれる。一般的には、本発明の化合物は経口投与されるが、例えば、経口投与が標的にとって不適切であるか又は患者が当該医薬品を摂取できない場合、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、経皮、皮下、直腸又は脊髄内）を使用することができる。

【0164】本発明の製薬組成物及び上記E P₂ レセプター選択アゴニストとE P₄ レセプター選択アゴニストの組合せ物は、本発明の組成物の局所適用（例えば、骨切り術の骨折部位に）によって、骨折及び骨切り術の治療や治癒促進のために使用することができる。本発明の組成物並びにE P₂ レセプター選択アゴニスト及びE P₄ レセプター選択アゴニストは骨折又は骨切り術の部位に、例えば適当な溶媒（例えば、落花生油のような油状溶媒）中の上記化合物を軟骨成長板に注射するか、又は開口手術の場合には、骨ロウ、脱ミネラル化した骨パウダー、ポリマー骨セメント、骨密封剤等のような適当な媒体、担体若しくは希釈剤中の上記組成物を上記部位に局所適用することによって適用される。或いは、局所適用は、適当な担体又は希釈剤中の本発明の組成物又は上記E P₂ レセプター選択アゴニストとE P₄ レセプター選択アゴニストの組合せ物の溶液又は分散物を、整形外科手術で慣用的に使用される固形又は半固形移植片、例えばダクロンメッシュ、ゲルフォーム及びキール骨又は人工器官の表面に適用するか或いはこれら移植片に上記溶液又は分散物を組み入れることによって達成することができる。

【0165】いずれにしても、投与される組成物の量及びタイミングは、勿論、治療される対象、苦痛の重篤度、投与態様及び処方医の判断に依存するであろう。それ故、患者間の変動性のため、上記で示した投与量は指針であるので、医者は当該患者に適当と考えられる治療（例えば、骨量増大）を達成するために上記医薬化合物の投与量を定めることができる。望ましい治療の程度を考慮する際には、医者は骨量開始値、患者の年齢、予め存在する疾病の存在、並びに他の疾病の存在（例えば、心血管疾患）のような多様な因子を比較検討しなければならない。

【0166】一般的に、本発明の組成物又はE P₂ レセプター選択アゴニストとE P₄ レセプター選択アゴニス

トの組合せ物は、骨量を骨折閾（本明細書中に上記で引用した国連保健機関試験で詳記されているような）を超える値にまで増大させるのに十分な量で使用される。

【0167】本発明の組成物、方法及びキットで使用されるE P₂ レセプター選択化合物及びE P₄ レセプター選択化合物は一般的に、製薬的に許容可能な媒体又は希釈剤と一緒に本発明の少なくとも1つの化合物を含んでいる製薬組成物の形態で投与される。それ故、本発明の化合物は経口、非経口、直腸又は経皮投与形態のような任意の慣用の形態で個々にか又は一緒に投与することができる。

【0168】経口投与用には、本発明の製薬組成物は溶液、懸濁物、錠剤、ピル、カプセル、散剤等の形態をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムのような種々の賦形剤を含有する錠剤は、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアカシアのような結合剤と共に、デンプン、そして好ましくはジャガイモ又はタピオカデンプンのような種々の崩壊剤及び或る種のコンプレックスシリケートと一緒に使用される。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤は錠剤形成目的でしばしば非常に有用である。同様なタイプの固形組成物はまた、柔及び硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用され；この点に関して好ましい物質にはラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。水性懸濁物及び／又はエリキシルが経口投与用に望ましいときには、本発明の組成物は種々の甘味剤、矯味剤、着色剤、乳化剤及び／又は懸濁化剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンのような希釈剤やこれらの種々の同様な組合せ物と組み合わせることができる。

【0169】非経口投与目的では、本発明の対応する水溶性塩の無菌水性溶液だけでなく、ゴマ油若しくは落花生油中又は水性プロピレングリコール中の溶液を使用することができる。このような水性溶液は、必要な場合、適当に緩衝化することができ、そして上記液体希釈剤は最初に、十分な生理食塩水又はグルコースで等張にすることができる。これらの水性溶液は静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内注射目的に特に適している。この点に関連して、使用される無菌水性媒体は全て、当該技術分野の熟練者に周知の標準的な技術によって容易に取得可能である。

【0170】経皮（例えば、局所）投与目的では、希釈された無菌の水性又は部分的に水性の溶液（通常は約0.1%～5%の濃度の）、そうでない場合、上記非経口溶液に類似する溶液を調製する。

【0171】或る量の活性成分を有する種々の製薬組成物を調製する方法は、当該技術分野の熟練者にとって既知であるか、又は本発明の開示からみて明白であろう。製薬組成物を調製する方法の例については、レミントン

の製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Science)、マック・パブリッシング・カンパニー (Mack Publishing Company)、ペンシルベニア州イーストン、第19版 (1995) 参照。

【0172】本発明の製薬組成物は、本発明で使用されるEP₂ レセプター選択アゴニスト及びEP₄ レセプター選択アゴニストを合計0.1%~95%、好ましくは1%~70%含有していることができる。いずれにしても、投与される組成物又は製剤は、EP₄ レセプター選択アゴニスト及びEP₂ レセプター選択アゴニストの量を治療中の対象の疾病/状態、例えば骨疾患を治療するのに有効な量で含有するであろう。

【0173】本発明は、別々に投与できる活性成分の組合せ物で治療することによって骨量の増大及び維持に関係する局面を有しているため、本発明はまた、別々の製薬組成物をキット形態で組み合わせることにも関係している。本発明のキットは2つの別々の製薬組成物：EP₂ レセプター選択化合物、そのプロドラッグ又は前記EP₂ レセプター選択化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩、及びEP₄ レセプター選択化合物、そのプロドラッグ又は前記EP₄ レセプター選択化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩を上記したようにして含んでいる。本発明のキットは区画された瓶又は区画されたフォイルパッケージのような別々の組成物を含有するための容器を含んでいるが、これらの別々の組成物は単一の非区画容器内に含有されていることもできる。典型的には、本発明のキットは上記の別々の構成成分の投与に関する指示を含んでいる。このキット形態は、上記の別々の構成成分が好ましくは種々の投与形態 (例えば経口及び非経口) で投与されるか、種々の投与間隔で投与されるか、又は処方医が上記組合せ物の個々の構成成分の力価決定をすることが望ましいとき、特に有益である。

【0174】このようなキットの例はいわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは包装産業で周知であり、そして製薬単位投与形態 (錠剤、カプセル等) を包装するために広く使用されている。ブリスターパックは一般的に、好ましくは透明のプラスチック材料のフォイルで被覆された比較的堅い材料のシートからなっている。包装プロセス中に、上記プラスチックフォイル内に凹部が形成される。これらの凹部は包装される錠剤又はカプセルの大きさ及び形状を有している。次に、これらの錠剤又はカプセルを上記凹部に入れ、そして上記の比較的堅い材料のシートは、これら凹部が形成された方向と反対のプラスチックフォイル表面で該フォイルを密封する。その結果、上記錠剤やカプセルは上記プラスチックフォイルと上記シート間の凹部に密封される。好ましくは、このシートの強度は、これらの凹部に手で圧力をかけ、そしてそれによって凹部の場所の上記シートに開口部を形成させて上記錠剤又はカプセルをブリスターパ

ックから取り出すことができるようなものである。

【0175】上記キットに、例えば錠剤又はカプセルの隣に投与方式の日数と一致するように数字の形態でメモリー補助物を提供し、そのように特定された日の投与形態を摂取すべきかを提供することが望ましいと思われる。このようなメモリー補助物の別の例はカードに、例えば、「第1週、月、火、... 等... 第2週、月、火、水、...」のように印刷されたカレンダー等である。他の形態のメモリー補助物は容易に明白であろう。「1日投与量」とは、所定の日に摂取される1個の錠剤若しくはカプセル又は数個の錠剤若しくはカプセルであることができる。更に、EP₂ レセプター選択化合物、そのプロドラッグ又は前記EP₂ レセプター選択化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩の1日投与量は、1個の錠剤又はカプセルからなることができ、一方EP₄ レセプター選択化合物、そのプロドラッグ又は前記EP₄ レセプター選択化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に許容可能な塩の1日投与量は数個の錠剤又はカプセルからなっていることができ、そしてこれは逆の場合も同じである。このメモリー補助物はこれを反映すべきであろう。

【0176】本発明のもう1つの特異的な実施態様では、1日投与量をこれらに意図された使用順序で1度に1個調合するように設計されたディスペンザーが提供される。好ましくは上記ディスペンザーは、上記方式の順守を更に助けるように、メモリー補助物を備えている。このようなメモリー補助物の例は調合されている1日投与量の数字を示す機械的計数器である。このようなメモリー補助物の別の例は、例えば、最後の1日投与量を摂取した日を読み出しそして/又は次の投与量を摂取すべきときにこれを思い出させる液晶読み出し又は聞き取り可能なメモリー呼び出しシグナルと結合したバッテリー動力マイクロチップメモリーである。

【0177】

【実施例】実施例1

試験プロトコール

プロスタグランジンE₂ (PGE₂) は骨形成と骨吸収の両方を刺激するが、卵巣摘出 (OVX) ラット骨格では骨形成に有利に刺激して骨量を回復させる。この試験の目的は、骨減少症OVXラットにおいて3- (3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) -2- (6- (1H-テトラゾール-5-イル) -ヘキシル) -シクロペンタノン、即ちEP₂ 及びEP₄ プロスタグランジンレセプター選択アゴニスト (EP₂ 及びEP₄ レセプター結合のIC₅₀はそれぞれ56及び70 nMである。EP₁、EP₃、DP、IP及びFPレセプター結合のIC₅₀は全て>3200 nMである) の骨格効果を測定することであった。

【0178】スプラッグ・ドゥーリー雌ラットは、3か月齢時に虚偽手術を行った (n=20) か又はOVX

($n=50$)であった。手術5週間後に、OVXラットは媒体か又は 10 mg/kg /日の3-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノンで4週間処置した。遠位大腿骨幹端の骨ミネラル含有量(BMC)及び骨ミネラル密度(BMD)は、ケ(Ke)等(ドロロキシフェン、新規なエストロゲンアンタゴニスト/アゴニスト(a New Estrogen Antagonist/Agonist)、卵巣摘出ラットにおける骨喪失阻害(Prevents Bone Loss in Ovariectomized Rats)、Endocrinology、136:2435~2441;1995)によって記載されている方法に従って、二重エネルギーX線吸収測定法(Hologic QDR-1000/W、Hologic Inc.、マサチューセッツ州ウォルサム)で測定した。

【0179】試験結果及び考察

OVXは、虚偽手術を行った対照と比較して、手術後5週間目にBMC(-15%)及びBMD(-17%)の顕著な減少を誘導した。OVXラットでは、手術後5週間から9週間の間にBMC及びBMDの連続的な減少が見られた(BMCとBMDで共に-23%)。 10 mg/kg /日の3-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノンはBMCとBMDを、処置前OVX対照と比較して(BMC及びBMDについて、それぞれ+23%及び+17%)及びOVX対照と比較して(BMC及びBMDについて、それぞれ+42%及び+28%)顕著に増加させた。

【0180】これらのデータによって、3-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-シクロペンタノン、即ちEP₂/EP₄レセプター選択アゴニストはOVX骨減少症ラットの骨格に対して骨量を完全に回復させることが示された。これらの結果はEP₂/EP₄レセプター選択アゴニストが骨粗鬆症の治療で有用な作用剤であることを示していた。

【0181】実施例2

試験プロトコル

プロスタグランジンE₂(PGE₂)は骨形成と骨吸収の両方を刺激するが、卵巣摘出(OVX)ラット骨格では骨形成に有利に刺激して骨量を回復させる。この試験の目的は、骨減少症OVXラットにおいて7-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-エチル)-メタン

スルホニルアミノ)-ヘプタン酸、即ちEP₄レセプター結合のIC₅₀は17 nMである)と7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸、即ちEP₄レセプター結合のIC₅₀は36 nMである)の組合せ物の骨格効果を測定することであった。

【0182】スプラグ・ドゥーリー雌ラットは、3か月齢時に虚偽手術を行った($n=20$)か又はOVX($n=30$)であった。手術5週間後に、OVXラットは媒体か又は7-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-エチル)-メタンスルホニルアミノ)-ヘプタン酸(10 mg/kg /日、皮下注射)と7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸(10 mg/kg /日、皮下注射)の組合せ物で4週間処置した(皮下注射)。遠位大腿骨幹端の骨ミネラル含有量(BMC)及び骨ミネラル密度(BMD)は、ケ等(ドロロキシフェン、新規なエストロゲンアンタゴニスト/アゴニスト、卵巣摘出ラットにおける骨喪失阻害、Endocrinology、136:2435~2441;1995)によって記載されている方法に従って、二重エネルギーX線吸収測定法(Hologic QDR-1000/W、Hologic Inc.、マサチューセッツ州ウォルサム)で測定した。

【0183】試験結果及び考察

OVXは、虚偽手術を行った対照と比較して、手術後5週間目にBMC(-13%)及びBMD(-13%)の顕著な減少を誘導した。OVXラットでは、手術後5週間から9週間の間にBMC及びBMDの連続的な減少が見られた(BMCで-26%そしてBMDで-24%)。7-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-エチル)-メタンスルホニルアミノ)-ヘプタン酸(10 mg/kg /日、皮下注射)と7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸(10 mg/kg /日、皮下注射)の組合せ物はBMCとBMDを、処置前OVX対照と比較して(BMC及びBMDについて、それぞれ+14%及び+8%)及びOVX対照と比較して(BMC及びBMDについて、それぞれ+16%及び+12%)顕著に増加させた。

【0184】これらのデータは、EP₂とEP₄レセプター選択アゴニストの組合せ物による治療がOVX骨減少症ラットの骨格に対して骨量を回復させたことを示している。これらの結果はこれらの治療方式が骨粗鬆症の治療に有用であることを証明している。

フロントページの続き

(72)発明者 デイビッド ドゥアン トンプソン
アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
グロトン市 イースタン・ポイント・ロ
ード (番地なし) ファイザー・グロー
バル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

(72)発明者 ブルース アレン レフカー
アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
グロトン市 イースタン・ポイント・ロ
ード (番地なし) ファイザー・グロー
バル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

(72)発明者 フア ツー ケ
アメリカ合衆国 06340 コネチカット州
グロトン市 イースタン・ポイント・ロ
ード (番地なし) ファイザー・グロー
バル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内